Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Potencial terapêutico da berberina na síndrome dos ovários policísticos

Therapeutic potential of berberine in polycystic ovary syndrome

Potencial terapéutico de la berberina en el síndrome del ovario poliquístico

Izadora Alves Coelho[1], João Antônio Leal de Miranda[1], Mariana Macedo Costa[1], Felipe Araújo Paiva[1], Francisco das Chagas Sousa Rocha[1], José Gustavo Queiroz do Nascimento[1], Weslley Gadelha Vasconcelos[1].

RESUMO

Objetivo: Analisar os efeitos metabólicos, hormonais e reprodutivos da berberina e de suas novas formulações no tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). **Métodos:** Revisão integrativa da literatura, conduzida em abril de 2026, nas bases PubMed, SciELO, Scopus, Web of Science, Embase e LILACS, seguindo o protocolo PRISMA. A pergunta norteadora foi estruturada pela estratégia PICO, para selecionar estudos primários em humanos publicados entre 2016 e 2025, em inglês, português ou espanhol. **Resultados:** A amostra final foi composta por 4 estudos intervencionistas. A berberina promoveu melhoras consistentes na resistência à insulina, perfil lipídico e composição corporal. Hormonalmente, reduziu a testosterona livre, elevou a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e melhorou manifestações do hiperandrogenismo. Reprodutivamente, regularizou o ciclo menstrual em até 70% das pacientes. O Fitossomo de Berberina demonstrou eficácia em doses menores com melhor tolerabilidade gastrointestinal. A berberina apresentou eficácia comparável à metformina com perfil de segurança superior. **Considerações finais:** A berberina configura estratégia complementar promissora no manejo da SOP, especialmente em sua formulação fitossomada; contudo, limitações metodológicas dos estudos incluídos reforçam a necessidade de ensaios clínicos randomizados, multicêntricos e com maior rigor para consolidar sua aplicação clínica.

Palavras-chave: Síndrome do ovário policístico, Berberina, Resistência à insulina, Fitoterapia.

ABSTRACT

Objective: To analyze the metabolic, hormonal, and reproductive effects of berberine and its novel formulations in the treatment of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). **Methods:** An integrative literature review was conducted in April 2026 using PubMed, SciELO, Scopus, Web of Science, Embase, and LILACS, following PRISMA guidelines. The research question was structured according to the PICO strategy. Primary human studies published between 2016 and 2025 in English, Portuguese, or Spanish were included. **Results:** Four interventional studies met the eligibility criteria. Berberine consistently improved insulin resistance, lipid profile, and body composition. It also reduced free testosterone levels, increased sex hormone-binding globulin (SHBG), and alleviated manifestations of hyperandrogenism. Menstrual cycle regularization was observed in up to 70% of patients. Berberine Phytosome demonstrated comparable efficacy at lower doses and showed better gastrointestinal tolerability. Overall, berberine exhibited efficacy similar to metformin, with a more favorable safety profile. **Final considerations:** Berberine is a promising complementary strategy for PCOS

[1] Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Picos – PI.

SUBMETIDO EM: 6/2026 | **ACEITO EM: 8/2026** | **PUBLICADO EM: 9/2026**

management, particularly in its phytosome formulation. However, larger, multicenter randomized clinical trials are needed to confirm its clinical effectiveness.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, Berberine, Insulin resistance, Phytotherapy.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los efectos metabólicos, hormonales y reproductivos de la berberina y sus nuevas formulaciones en el tratamiento del Síndrome del Ovario Poliquístico (SOP). **Métodos:** Se realizó una revisión integradora de la literatura en abril de 2026 utilizando las bases de datos PubMed, SciELO, Scopus, Web of Science, Embase y LILACS, siguiendo las directrices PRISMA. La pregunta de investigación se estructuró mediante la estrategia PICO. Se incluyeron estudios primarios en humanos publicados entre 2016 y 2025 en inglés, portugués o español. **Resultados:** Cuatro estudios intervencionistas cumplieron los criterios de inclusión. La berberina mejoró consistentemente la resistencia a la insulina, el perfil lipídico y la composición corporal. Además, redujo los niveles de testosterona libre, aumentó la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y mejoró las manifestaciones del hiperandrogenismo. La regularización del ciclo menstrual se observó en hasta el 70% de las pacientes. El Fitosoma de Berberina mostró eficacia con dosis más bajas y mejor tolerabilidad gastrointestinal. En general, presentó una eficacia comparable a la metformina, con un perfil de seguridad más favorable. **Consideraciones finales:** La berberina representa una estrategia complementaria prometedora para el manejo de la SOP; sin embargo, se necesitan estudios multicéntricos y aleatorizados para confirmar su eficacia clínica.

Palabras clave: Síndrome del ovario poliquístico, Berberina, Resistencia a la insulina, Fitoterapia.

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), atualmente denominada Síndrome Ovariana Metabólica Poliendócrina (SOMP), em razão de seu caráter sistêmico e da diversidade de alterações metabólicas e endócrinas que ultrapassam o comprometimento ovariano, é a endocrinopatia mais prevalente em mulheres em idade reprodutiva, afetando aproximadamente uma em cada oito mulheres mundialmente, o que representa um impacto global superior a 170 milhões de pessoas (TEEDE HJ, et al., 2026).

A diversidade clínica da SOP/SOMP manifesta-se por um amplo quadro de manifestações, que integra disfunções reprodutivas, tais como irregularidade menstrual, anovulação crônica e infertilidade, a graves distúrbios metabólicos, incluindo obesidade, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica. Adicionalmente, as repercussões psicológicas associadas à condição comprometem de forma substancial a qualidade de vida das pacientes (JOHAM AE, et al., 2022). Essa multiplicidade de sintomas reflete o caráter poliendócrino da síndrome e fundamenta a necessidade de estratégias terapêuticas integradas e multidisciplinares, que transcendam o manejo puramente reprodutivo e priorizem o controle metabólico e sistêmico a longo prazo.

A resistência à insulina (RI) é um pilar fisiopatológico central, ocorrendo inclusive independentemente da obesidade. A hiperinsulinemia compensatória consequente estimula a produção de andrógenos e agrava as alterações metabólicas, como a intolerância à glicose, demandando abordagem clínica abrangente e contínua (MCCARTNEY CR e MARSHALL JC, 2016).

No tratamento da SOP/SOMP, a metformina é utilizada no combate à hiperinsulinemia e à anovulação. No entanto, no âmbito do manejo reprodutivo, o letrozol é atualmente preconizado como o principal agente de primeira linha para a indução da ovulação (COSTELLO M, et al., 2019; RASHID R, et al., 2022). Contudo, a adesão ao tratamento é frequentemente limitada por efeitos adversos gastrointestinais a curto prazo (LI MF et al., 2018). Além disso, considerando que a SOP/SOMP é uma condição crônica que exige manejo prolongado, o uso contínuo da metformina está associado a riscos de longo prazo, como a depleção progressiva dos níveis de vitamina B12 (ARODA VR, et al., 2016; INFANTE M, et al., 2021), o que pode acarretar prejuízos hematológicos e neurológicos (LIU Q, et al., 2014). Esse cenário impulsiona a busca por alternativas terapêuticas mais toleráveis e seguras.

Entre essas alternativas, destaca-se a berberina, um alcaloide natural extraído de plantas como a *Berberis aristata* e tradicional na medicina chinesa. Estudos indicam que ela atua favoravelmente no metabolismo da glicose, no perfil lipídico e na regulação hormonal ovariana, despertando interesse por sua eficácia e segurança (XIE L, et al., 2019; LI MF, et al., 2018; ZHANG S, et al., 2021). Todavia, sua aplicação clínica esbarra na baixa biodisponibilidade oral em formulações convencionais. Para superar essa barreira, novas estratégias farmacêuticas, como a tecnologia de fitossomos, têm sido desenvolvidas para maximizar sua absorção (ZHANG S, et al., 2021), embora tais evidências ainda estejam em consolidação.

Apesar do aumento recente de pesquisas sobre a berberina na SOP/SOMP, divergências metodológicas e achados heterogêneos exigem uma análise crítica atualizada. Assim, este estudo objetiva analisar as evidências disponíveis sobre os efeitos metabólicos, hormonais, reprodutivos e de segurança da berberina e de suas formulações no manejo da Síndrome dos Ovários Policísticos/ Síndrome Ovariana Metabólica Poliendócrina.

MÉTODOS

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, método que viabiliza a busca, avaliação crítica e síntese das evidências científicas disponíveis sobre uma temática clínica. Para garantir o rigor metodológico, a transparência e a reprodutibilidade, esta revisão seguiu as recomendações do protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), adaptado para o modelo integrativo (PAGE MJ, et al., 2022).

A pergunta norteadora foi estruturada por meio da estratégia PICO (SANTOS CMC, et al., 2007). A população (P) consistiu em mulheres em idade reprodutiva com diagnóstico de SOP/SOMP, conforme critérios de Rotterdam. A intervenção (I) englobou a administração de berberina, isolada ou combinada, sem restrição de dosagem ou tempo. O grupo de comparação (C) incluiu placebo, metformina, tratamentos convencionais ou ausência de intervenção. Os desfechos (O) contemplaram modificações em parâmetros metabólicos (resistência à insulina, glicemia de jejum, perfil lipídico), hormonais (testosterona total, relação LH/FSH), reprodutivos (ovulação, taxa de gravidez) e clínicos (índice de massa corporal e circunferência abdominal). Assim, definiu-se a seguinte questão central: “Qual é o potencial terapêutico da berberina no tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos/ Síndrome Ovariana Metabólica Poliendócrina?”.

A busca bibliográfica ocorreu em abril de 2026 nas bases de dados PubMed, SciELO, Scopus, Web of Science, Embase e LILACS. As equações foram estruturadas com descritores controlados e não controlados do MeSH e DeCS, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. A estratégia principal configurou-se como: ("Polycystic Ovary Syndrome" OR PCOS) AND (berberine) AND (insulin resistance OR hormones OR ovulation OR fertility). Para otimizar a sensibilidade em plataformas como SciELO e LILACS, utilizou-se a equação simplificada: ("Polycystic Ovary Syndrome" OR PCOS) AND (berberine).

A seleção dos artigos obedeceu a critérios de elegibilidade predefinidos. Os critérios de inclusão foram: estudos clínicos primários de intervenção em humanos, compreendendo ensaios clínicos controlados e randomizados (ECRs), ensaios clínicos abertos (sejam eles comparativos ou com grupo controle) e estudos piloto de intervenção, publicados entre 2016 e 2025, que avaliassem os impactos metabólicos, hormonais ou reprodutivos da berberina na SOP/SOMP, com texto completo disponível nos idiomas inglês, português ou espanhol. Foram excluídos: ensaios *in vitro* ou em animais; revisões, editoriais, capítulos de livros e cartas; estudos computacionais (farmacologia de rede ou docagem molecular); duplicatas; artigos sem relação causal direta entre intervenção e patologia; e pesquisas com metodologia omissa ou incompleta. Não houve restrição quanto ao tamanho da amostra

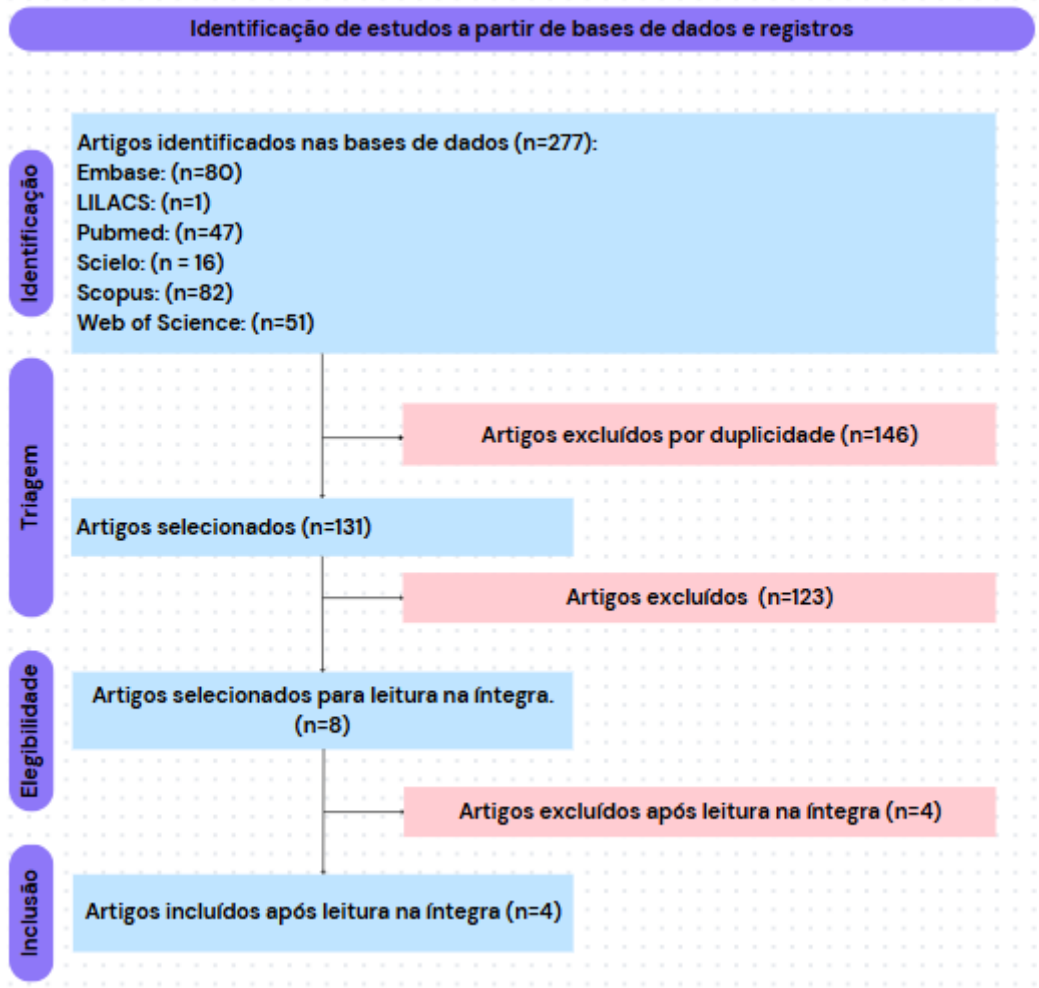
O processo de seleção foi conduzido em três etapas sequenciais baseadas no fluxograma PRISMA adaptado, utilizando a plataforma Rayyan para a gestão das referências (OUZZANI M, et al., 2016). Na identificação, importaram-se os registros das bases de dados e removeram-se as duplicatas. Na triagem, dois pesquisadores realizaram a leitura independente e cega de títulos e resumos para aplicar os critérios de elegibilidade, resolvendo discordâncias por consenso. Na elegibilidade, efetuou-se a leitura integral dos textos para confirmar a adequação metodológica e definir a amostra final.

A coleta de dados foi executada por meio de um formulário padronizado, extraindo-se: autores, ano, desenho do estudo, tamanho da amostra, detalhes da intervenção (dose e tempo), caracterização do controle, desfechos avaliados, principais resultados e efeitos adversos. A análise e a síntese foram realizadas de forma descritiva e qualitativa (Whittemore; Knafl, 2005). Por se basear exclusivamente em dados secundários de domínio público, sem intervenção direta em seres humanos, este estudo dispensa aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

A busca inicial nas bases de dados resultou em 277 artigos. Após remoção de duplicatas, restaram 131 estudos para triagem de títulos e resumos, dos quais 8 foram selecionados para leitura na íntegra. Quatro foram excluídos: um por ser publicação em congresso sem resultados finais; dois por representarem o mesmo estudo já incluído, indexados em outra base com títulos distintos; e um por consistir exclusivamente em protocolo de análise estatística (SAP), sem resultados clínicos. A amostra final foi composta por 4 estudos, cujo fluxo de seleção está sintetizado na (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma das buscas de produções científicas de acordo com o PRISMA.



Fonte: Coelho IA, et al., 2026.

Os artigos foram publicados entre 2016 e 2023, provenientes de China, Itália, Índia e Paquistão. Os desenhos incluíram ensaios clínicos randomizados multicêntricos, estudo prospectivo randomizado e estudo piloto de grupo único, totalizando mais de 890 mulheres com SOP/SOMP diagnosticadas pelos critérios de Rotterdam. As intervenções com berberina variaram em formulação convencional e fitossômica, com doses entre 1,1 e 1,5 g/dia e duração de 60 dias a 6 meses. Nas investigações selecionadas, a berberina foi avaliada

como sensibilizador de insulina, em monoterapia ou em associação ao letrozol, além de ter sido comparada à metformina e ao mio-inositol em diferentes protocolos terapêuticos. Os grupos controle abrangeram placebo, metformina, mio-inositol e modificação do estilo de vida. Os desfechos analisados compreenderam parâmetros metabólicos (glicemia, insulina, perfil lipídico e índice de Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance - HOMA-IR); hormonais (testosterona total e livre, índice androgênico livre - FAI e globulina ligadora de hormônios sexuais - SHBG); reprodutivos (taxa de ovulação, regularidade menstrual, morfologia ovariana e nascidos vivos); e indicadores clínicos (circunferência abdominal, acne, hirsutismo e o índice de massa corporal - IMC). A segurança foi monitorada em todos os estudos pelo registro de eventos adversos clínicos, acompanhada pela avaliação laboratorial das funções hepática e renal especificamente nos estudos com a formulação fitossomada. Os dados completos foram sumarizados no (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Principais aspectos dos estudos incluídos: delineamento, amostra, grupos (intervenção e controle), esquema terapêutico (posologia), desfechos, resultados e efeitos adversos da berberina na SOP/SOMP.

Autor (Ano) / País	Desenho do Estudo	Amostra (n)	Esquema Terapêutico / Posologia (Dose/Tempo)	Grupo Tratamento / Intervenção (Função/Ação)	Grupo Controle (Função/Ação)	Principais Desfechos Avaliados	Principais Resultados	Efeitos Adversos Relatados
WU XK, et al. 2016 / China	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo	644	Letrozol 2,5 a 5 mg (dias 3-7)Berberina: 1,5g/diaTempo: até 6 meses	Grupo 3: Letrozol (Indutor da aromatase) + Berberina (sensibilizador de insulina)	Grupo: 1 Letrozol + placebo (substância farmacologicamente inerte)Grupo 2: Berberina + placebo	Nascidos vivos cumulativos (primário), taxas de ovulação, concepção e gravidez	Berberina isolada foi inferior ao letrozol; a combinação não aumentou a taxa de nascidos vivos em relação ao letrozol sozinho	Letrozol: fadiga e ondas de calor. Berberina: constipação e náusea.
RONDANELLI M, et al. 2021 / Itália	Estudo explicativo pré-teste / pós-teste de um único grupo (piloto)	12	550 mg, 2x ao dia.Tempo: 60 dias.	Fitossomo de Berberina (sensibilizador de insulina)	Não possui (Grupo único)	Resistência à insulina (HOMA), inflamação (PCR, TNF-alfa), hormônios e composição corporal	Diminuição de HOMA, marcadores inflamatórios e gordura visceral. Aumento de SHBG e melhora da acne.	Nenhum evento adverso relatado; funções hepática e renal normais.
MISHRA N, et al. 2022 / Índia	Estudo prospectivo randomizado	129	Berberina 500 mg 2x/diaMetformina 500 mg 2x/diaTempo: 12 semanas	Grupo 1: Berberina (sensibilizador de insulina)	Grupo 2: Metformina (biguanida / sensibilizador de insulina);Grupo 3: Inositol (modulador de sinal de insulina)	Parâmetros clínicos, metabólicos, hormonais e perfil lipídico.	Berberina foi superior na redução da circunferência da cintura e perfil lipídico; todos os grupos melhoraram parâmetros hormonais.	Metformina causou descontinuação por problemas gastrointestinais. Sem relatos graves para Berberina
DI PIERRO F, et al. 2023 / Paquistão	Estudo clínico aberto, multicêntrico, randomizado e controlado	106	550 mg, 2x ao diaTempo: 90 dias	Fitossomo de Berberina (sensibilizador de insulina)	Dieta e exercício (modificação do estilo de vida)	Regularidade menstrual, anatomia ovariana, acne, hirsutismo e perfis metabólicos	Restaurou a menstruação em 70% dos casos e normalizou a anatomia ovariana em 60%. Melhorou acne e hirsutismo significativamente	Bem tolerado; efeitos leves (constipação, flatulência, náusea) em aproximadamente 6% dos participantes.

Fonte: Coelho IA, et al., 2026

A análise integrada dos dados extraídos dessas intervenções permitiu categorizar os achados clínicos nos seguintes domínios de desfecho:

1. Efeitos metabólicos: a berberina promoveu expressiva melhora na resistência à insulina, evidenciada pelas reduções no índice de HOMA-IR, na glicemia de jejum e na insulina sérica. Houve otimização relevante do perfil lipídico (com quedas em colesterol total, LDL e triglicerídeos superiores às observadas nos grupos metformina e mio-inositol) e modificações corporais favoráveis, como reduções no IMC, na circunferência abdominal e na relação cintura-quadril.

2. Efeitos hormonais: observou-se modulação no eixo androgênico, caracterizada pelo aumento do SHBG e diminuição da testosterona livre e total, refletindo-se na queda do índice androgênico livre (FAI). Clinicamente, tais repercussões hormonais resultaram em atenuação significativa do hirsutismo e das lesões de acne.

3. Efeitos reprodutivos: no contexto da função ovariana, o composto demonstrou capacidade de restabelecer a regularidade menstrual, melhorar a taxa de ovulação por ciclo e normalizar a morfologia ovariana à ultrassonografia, além do registro de gravidezes espontâneas. No entanto, esses desfechos não se traduziram em ganho adicional nas taxas de nascidos vivos.

4. Segurança e tolerabilidade: o perfil de segurança mostrou-se amplamente favorável, marcado pela ausência de eventos adversos graves e pela preservação das funções renal e hepática. Os eventos adversos relatados restringiram-se a sintomas gastrointestinais leves e transitórios (como constipação, náusea e flatulência), apresentando melhor aceitação e menor taxa de descontinuação quando comparados à metformina.

Dessa forma, embora os estudos indiquem benefícios metabólicos e hormonais, os desfechos reprodutivos ainda são inconsistentes, sobretudo quanto à taxa de nascidos vivos, uma vez que a berberina não demonstrou superioridade quando associada ao letrozol no maior ensaio incluído.

Achados metabólicos, hormonais e reprodutivos do uso de Berberina

Wu XK, et al. (2016) conduziram um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo com 644 mulheres inférteis, distribuídas em três grupos: letrozol isolado, berberina isolada e a associação de ambos os compostos, por até seis meses. O desfecho primário foi a taxa cumulativa de nascidos vivos. Os grupos que utilizaram letrozol (isolado ou combinado) alcançaram taxas superiores às do grupo berberina isolada (36,3% e 34,4% versus 22%, respectivamente), evidenciando que a adição da berberina ao letrozol não conferiu benefício incremental sobre os desfechos reprodutivos. Quanto aos desfechos secundários, a berberina isolada alcançou uma taxa de ovulação de 36,3% por ciclo, demonstrando potencial para restaurar a função ovulatória. Além disso, observaram-se reduções discretas no IMC e na circunferência abdominal no grupo tratado com berberina em relação aos valores basais.

Rondanelli M, et al. (2021) realizaram a avaliação de 12 mulheres italianas com SOP/SOMP e ciclos regulares, tratadas com *Berberine Phytosome* por 60 dias, sem grupo controle. O índice HOMA-IR reduziu 48,6%, a insulina sérica 42,1% e a glicemia de jejum 10,6%, configurando melhora expressiva da resistência insulínica. O tecido adiposo visceral diminuiu 21,9%, a massa gorda 6,6% e o IMC 3,2%. Os marcadores inflamatórios proteína C reativa e TNF-alfa reduziram 42,4% e 50,4%, respectivamente. No perfil hormonal, a testosterona livre caiu 32,6% e a SHBG aumentou 14,4%, enquanto a queda no índice androgênico livre, de 3,18 para 2,4, não atingiu significância estatística. Clinicamente, a acne apresentou melhora expressiva, com reduções de 60,9% na escala GAGS e 71,0% na CADI. As funções hepática e renal permaneceram inalteradas ao longo do tratamento.

No estudo de Mishra N, et al. (2022) compararam-se berberina, metformina e mio-inositol em 129 mulheres ao longo de 12 semanas. Todos os grupos apresentaram melhora significativa nos parâmetros clínicos, metabólicos, hormonais e no perfil lipídico. Na comparação entre grupos, a berberina foi superior na redução da circunferência abdominal e da relação cintura-quadril, bem como nas quedas de colesterol total, triglicerídeos e LDL. O aumento de SHBG e a redução do FAI foram mais expressivos no grupo berberina em

relação à metformina e ao mio-inositol. O mio-inositol, por sua vez, destacou-se pela maior redução da insulina sérica de jejum, sugerindo superioridade específica no manejo da resistência insulínica. Todos os grupos apresentaram redução significativa da testosterona total, sem diferença estatística entre eles ao final do tratamento.

Di Pierro F, et al. (2023) avaliaram 106 mulheres com SOP/SOMP e distúrbios de fertilidade, comparando *Berberine Phytosome* ao controle por 90 dias, com orientações dietéticas e de atividade física fornecidas a ambos os grupos. A regularização do ciclo menstrual ocorreu em 70% do grupo berberina frente a 16,4% no controle, e a normalização da anatomia ovariana ao ultrassom em 64,7% versus 25,5%. A acne melhorou em aproximadamente 50% das participantes do grupo berberina e o hirsutismo reduziu de 5,63 para 4,87 pontos pela escala mFG, sem modificações relevantes no controle. O escore de bem-estar emocional melhorou significativamente apenas no grupo berberina. Os perfis glicêmico, lipídico e hormonal laboratorial não diferiram entre os grupos, resultado atribuído pelos autores aos valores basais dentro da normalidade na maioria das participantes. Três mulheres do grupo berberina, que tentavam engravidar há 1, 2 e 8 anos, respectivamente, engravidaram espontaneamente após o tratamento.

Investigação do índice de segurança e efeitos adversos da Berberina

A berberina demonstrou boa tolerabilidade clínica em todos os estudos analisados, sem registro de eventos adversos graves. Wu XK, et al. (2016) registraram maior incidência de constipação (12,1%) e náuseas (15,9%) no grupo berberina em comparação ao letrozol isolado, sem diferença significativa na taxa total de eventos adversos entre os grupos. Di Pierro F, et al. (2023) relataram sintomas gastrointestinais leves e transitórios, como constipação, flatulência e náuseas, além de cefaleia, em aproximadamente 6% das participantes, com incidência e gravidade similares entre os grupos. Rondanelli M, et al. (2021) não identificaram alterações nas funções hepática e renal nem nos níveis de creatina fosfoquinase ao longo do tratamento.

Em contraste, no estudo de Mishra N, et al. (2022), três participantes do grupo metformina interromperam o tratamento por intolerância gastrointestinal, enquanto nenhuma descontinuação foi registrada no grupo berberina, reforçando o perfil de segurança favorável do composto.

DISCUSSÃO

A presente discussão prioriza os achados dos quatro estudos incluídos nesta revisão — Wu XK, et al. (2016), Rondanelli M, et al. (2021), Mishra N, et al. (2022) e Di Pierro F, et al. (2023). As demais referências foram utilizadas exclusivamente como literatura complementar para contextualizar os resultados, fundamentar mecanismos fisiopatológicos e moleculares, estabelecer comparações com terapias convencionais e discutir aspectos relacionados à segurança e à plausibilidade biológica da berberina no manejo da SOP/SOMP.

Entre os estudos incluídos, os resultados indicam que a berberina apresenta potencial terapêutico relevante no manejo da SOP/SOMP, embora os efeitos observados tenham variado conforme a formulação, a dose utilizada, o perfil metabólico das pacientes e os desfechos analisados. Apesar de as diretrizes internacionais manterem a recomendação da metformina e do letrozol como terapias de primeira escolha (TEEDE HJ, et al., 2023), referência complementar aos estudos incluídos, as evidências sugerem que a berberina atua de forma multifatorial na resistência à insulina (RI), no hiperandrogenismo e na disfunção ovulatória. Adicionalmente, avanços na tecnologia de fitossomos têm demonstrado resultados promissores na otimização da biodisponibilidade e na ampliação da eficácia clínica do composto.

Um dos principais desafios do uso da berberina na forma convencional é sua baixa absorção oral. A reduzida solubilidade lipídica do composto e a ação de transportadores intestinais de efluxo, principalmente a Glicoproteína P (P gp), limitam sua biodisponibilidade a menos de 1% (ASGHARI P, et al., 2025). Essa referência é utilizada como fundamentação farmacocinética complementar. Por isso, protocolos tradicionais utilizam doses elevadas, a exemplo de 1,5 g/dia empregado por Wu XK, et al. (2016).

Para superar essa limitação, desenvolveu-se o Fitossomo de Berberina (BP), que associa o alcaloide a fosfolipídios para favorecer a absorção gastrointestinal. Rondanelli M, et al. (2021) e Di Pierro F, et al. (2023)

demonstraram que essa tecnologia aumenta a absorção do composto em até dez vezes. Assim, doses menores, entre 180 e 200 mg de berberina ativa por comprimido, produziram efeitos clínicos equivalentes ou superiores aos de doses altas convencionais. Outro aspecto relevante é que a formulação fitossomada reduz o contato direto do alcaloide livre com a mucosa intestinal, diminuindo a incidência de náuseas, diarreia e constipação, o que otimiza a adesão ao tratamento de longo prazo (DI PIERRO F, et al., 2023).

No contexto reprodutivo, os resultados variam segundo o objetivo terapêutico e a formulação. No estudo de Wu XK, et al. (2016), voltado para mulheres inférteis, a associação entre berberina convencional e letrozol não superou estatisticamente o letrozol isolado na taxa de nascidos vivos (34% no grupo combinado contra 36% no grupo letrozol). Esse achado sugere que a berberina melhora gradualmente o ambiente endócrino ovariano, mas não se iguala aos inibidores da aromatase na indução aguda da ovulação, papel bem estabelecido para o letrozol na medicina reprodutiva (LEGRO RS, et al., 2014). A referência de Legro RS, et al. (2014) é complementar e foi utilizada para contextualizar o papel do letrozol.

Em contrapartida, os resultados associados ao fitossomo de berberina apresentaram relevância clínica expressiva no restabelecimento da regularidade ovulatória e na adequação da morfologia ovariana. Di Pierro et al. (2023) verificaram a restauração do ciclo menstrual em 70% das pacientes e a normalização da morfologia ovariana ao ultrassom em mais de 60% das voluntárias. Esse desfecho favorável correlaciona-se com a capacidade da berberina de modular a esteroidogênese nas células da teca ovariana por meio da redução da expressão do gene *CYP17A1*, atenuando a produção local excessiva de testosterona (ZHANG et al., 2021). A referência de Zhang et al. (2021) é complementar e fornece fundamentação para o possível mecanismo molecular desse achado. Ademais, ao mitigar a RI e a consequente hiperinsulinemia compensatória, o composto suprime o estímulo hormonal excessivo sobre as células da teca, favorecendo o recrutamento e a maturação folicular fisiológica.

Sob a perspectiva molecular, a berberina exerce seus efeitos metabólicos centrais por meio da ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), um mecanismo chave para a melhora da sensibilidade insulínica (REN G, et al., 2023). Essa referência é complementar e foi utilizada para fundamentar mecanismos de ação. Essa via estimula a translocação de transportadores GLUT4 para a membrana celular, ampliando a captação periférica de glicose nos tecidos muscular e hepático (UTAMI AR, et al., 2023). A ativação da AMPK também modula o metabolismo lipídico ao reduzir a atividade de fatores de transcrição lipogênicos, como o SREBP 1c, diminuindo a síntese de ácidos graxos e elevando a beta oxidação mitocondrial (UTAMI AR, et al., 2023). Esse processo justifica a perda de gordura visceral e a melhora na composição corporal registradas por Rondanelli M, et al. (2021), bem como as reduções antropométricas descritas por Mishra N, et al. (2022) e Wu XK, et al. (2016).

Estudos indicam que a berberina promove reduções consistentes em biomarcadores inflamatórios, incluindo a Proteína C Reativa (PCR), Interleucina 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-α), em populações com diabetes tipo 2 e SOP/SOMP (NAZARI A, et al., 2024). Essa evidência é proveniente de referência complementar e não de um dos quatro estudos incluídos. Rondanelli M, et al. (2021) observaram essa resposta anti-inflamatória e apontam que ela atenua o bloqueio inflamatório sobre os receptores insulínicos, melhorando sua sinalização. A melhora da acne e do hirsutismo associa-se diretamente ao aumento da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) documentado por Mishra N, et al. (2022) e Wu XK, et al. (2016). Como a hiperinsulinemia crônica suprime a SHBG, a restauração deste parâmetro reduz a fração livre de testosterona circulante, diminuindo as manifestações cutâneas. Essa correlação foi igualmente validada na metanálise de Xie L, et al. (2019). A metanálise de Xie L, et al. (2019) constitui referência complementar aos estudos incluídos.

Frente às terapias tradicionais, a berberina apresenta um perfil complementar promissor. Em comparação à metformina, Mishra N, et al. (2022) observaram eficácia semelhante no controle glicêmico, dado alinhado a revisões sistemáticas prévias (XIE L, et al., 2019). Contudo, a berberina superou o fármaco padrão em desfechos lipídicos e antropométricos, induzindo quedas mais acentuadas de LDL-c, triglicerídeos e da relação cintura-quadril após três meses. Quanto à tolerabilidade, Mishra N, et al. (2022) reportaram abandonos no grupo metformina por desconforto digestivo, enquanto nenhuma desistência ocorreu no grupo berberina.

Quando comparada ao mioinositol, a berberina apresenta impactos metabólicos mais abrangentes. Embora o mioinositol seja eficaz na redução da glicemia de jejum, metanálises indicam que ele não promove reduções estatisticamente significativas no índice HOMA-IR quando comparado ao placebo (GREFF D, et al., 2023).

A metanálise de Greff D, et al. (2023) foi utilizada como referência complementar. Em contrapartida, a berberina exibe ações mais consistentes sobre o perfil lipídico, a adiposidade corporal e os marcadores inflamatórios (MISHRA N, et al., 2022; ZHAO H, et al., 2021; NAZARI A, et al., 2024). Ademais, as formulações fitossomadas mostraram-se seguras, sem indícios de hepatotoxicidade ou nefrotoxicidade nas avaliações de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e creatinina, cursando com efeitos adversos predominantemente leves e transitórios.

A interpretação desses dados deve considerar limitações metodológicas pontuais. No ensaio de Wu XK, et al. (2016), o recrutamento foi encerrado precocemente por vencimento do lote do medicamento, incluindo 644 das 660 pacientes previstas, o que atenuou o poder do estudo para detectar reações adversas raras. Além disso, análises de sensibilidade insulínica e dados de glicemia de jejum foram descartados devido à perda de precisão pelo armazenamento prolongado de sangue. A inclusão de mulheres com ciclos basais normais pode ter diminuído o impacto real do composto na indução da ovulação. O estudo de Mishra N, et al. (2022) limitou-se pelo seu caráter aberto e sem cegamento, elevando o risco de vieses de observação, e o acompanhamento de três meses impossibilitou a avaliação de desfechos reprodutivos e gestacionais de longo prazo.

Limitações semelhantes aplicam-se às pesquisas com fitossomos. Di Pierro F, et al. (2023) avaliaram estritamente uma população paquistanesa, o que dificulta a extrapolação dos achados para etnias ocidentais devido a variações genéticas e dietéticas. Além disso, o desenho foi aberto e sem braço placebo, e o fato de muitas participantes apresentarem parâmetros basais normais pode ter subestimado o real potencial metabólico da berberina, em populações com desarranjos metabólicos estabelecidos.

Já o estudo de Rondanelli M, et al. (2021) exibiu restrições metodológicas mais evidentes, adotando um modelo pré e pós-intervenção com grupo único e amostra de apenas 12 participantes. A seleção de mulheres com peso normal ou sobrepeso leve e ciclos regulares distanciou o ensaio do fenótipo mais representativo da síndrome, caracterizado por obesidade e anovulação crônica.

Em resumo, os quatro estudos incluídos sugerem que a berberina, especialmente em sua formulação fitossomada, configura uma estratégia terapêutica complementar promissora para o manejo individualizado da SOP/SOMP. Contudo, a literatura atual ainda apresenta oscilações nos resultados e limitações metodológicas, carecendo de padronização nas doses e nos critérios analíticos. Diante desse cenário, tornam-se necessários novos ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos e controlados por placebo, com amostras mais robustas, diferentes etnias e os distintos perfis da síndrome, focando em desfechos de longo prazo que abranjam a segurança gestacional, as taxas de nascidos vivos e o impacto real na qualidade de vida das pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se considerar que a berberina apresenta resultados promissores como estratégia complementar no manejo da SOP/SOMP, especialmente em desfechos relacionados à resistência à insulina, perfil lipídico, composição corporal, hiperandrogenismo e regularidade menstrual. A formulação fitossomada demonstrou potencial de melhor absorção e tolerabilidade gastrointestinal, embora as evidências ainda sejam limitadas. A interpretação dos achados deve considerar a heterogeneidade dos estudos, o número reduzido de ensaios incluídos, diferenças de dose, formulação, tempo de acompanhamento e perfil das participantes. Adicionalmente, a ausência de uma avaliação formal do risco de viés por meio de instrumentos padronizados constitui uma limitação desta revisão e deve ser considerada na interpretação dos resultados. Para a consolidação da prática clínica, recomenda-se a realização de ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, com amostras maiores, avaliação de segurança a longo prazo e desfechos reprodutivos robustos, como ovulação, gestação e nascidos vivos.

REFERÊNCIAS

1. ARODA VR, et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016; 101(4): 1754-1761.
2. ASGHARI P, et al. Berberine's impact on health: Comprehensive biological, pharmacological, and nutritional perspectives. Metabolism Open, 2025; 28: e100399.
3. AZZIZ R. Polycystic ovary syndrome. Obstetrics & Gynecology, 2018; 132(2): 321-336.
4. COSTELLO M,et al. A review of first line infertility treatments and supporting evidence in women with polycystic ovary syndrome. Medical Sciences, 2019; 7(9): e95.
5. DI PIERRO F, et al. Effect of Berberine Phytosome on reproductive, dermatologic, and metabolic characteristics in women with polycystic ovary syndrome: a controlled, randomized, multi-centric, open-label clinical trial. Frontiers in Pharmacology, 2023; 14: e1269605.
6. GREFF D, et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Reproductive biology and endocrinology, 2023; 21(1): e10.
7. INFANTE M, et al. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: an association to bear in mind. World journal of diabetes, 2021; 12(7): e916.
8. JOHAM AE, et al. Polycystic ovary syndrome. The lancet Diabetes & endocrinology, 2022; 10(9): 668-680.
9. LEGRO RS, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. New England Journal of Medicine, 2014; 371(2): 119-129.
10. LI MF, et al. The effect of berberine on polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance (PCOS-IR): a meta-analysis and systematic review. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2018; 2018(1): e2532935.
11. LIU Q, et al. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. PloS one, 2014; 9(6): e100379.
12. MCCARTNEY CR, MARSHALL JC. Polycystic ovary syndrome. New England Journal of Medicine, 2016; 375(1): 54-64.
13. MISHRA N, et al. Study on the effect of berberine, myoinositol, and metformin in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomised study. Cureus, 2022; 14(1): e21781
14. NAZARI A, et al. The effect of berberine supplementation on glycemic control and inflammatory biomarkers in metabolic disorders: an umbrella meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical Therapeutics, 2024; 46(2): e64-e72.
15. OUZZANI M, et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Systematic reviews, 2016; 5(1): e210.
16. PAGE MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. Revista Panamericana de Salud Pública, 2022; 46: e112.
17. RASHID, R, et al. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2022; 61(1): 40-50.
18. REN G, et al. Berberine stimulates lysosomal AMPK independent of PEN2 and maintains cellular AMPK activity through inhibiting the dephosphorylation regulator UHRF1. Frontiers in pharmacology, 2023; 14: e1148611.
19. RONDANELLI M, et al. Berberine phospholipid is an effective insulin sensitizer and improves metabolic and hormonal disorders in women with polycystic ovary syndrome: A one-group pretest–post-test explanatory study. Nutrients, 2021; 13(10): e3665.
20. SANTOS CMC, et al. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. Revista latino-americana de enfermagem, 2007; 15(3): 508-511.
21. TEEDE HJ, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. European journal of endocrinology, 2023; 189(2): G43-G64.
22. TEEDE HJ, et al. Polyendocrine metabolic ovarian syndrome, the new name for polycystic ovary syndrome: a multistep global consensus process. The Lancet, 2026; No prelo.
23. UTAMI AR, et al. Berberine and its study as an antidiabetic compound. Biology, 2023; 12(7): e973.
24. WHITTEMORE R, KNAFL K. The integrative review: updated methodology. Journal of advanced nursing, 2005; 52(5): 546-553.
25. WU XK, et al. Randomized controlled trial of letrozole, berberine, or a combination for infertility in the polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility, 2016; 106(3): 757-765.
26. XIE L, et al. The effect of berberine on reproduction and metabolism in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2019; 2019(1): e7918631.
27. ZHANG S, et al. Effect and mechanism of berberine against polycystic ovary syndrome. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021; 138: e111468.
28. ZHANG Y, et al. Gut microbiome-related effects of berberine and probiotics on type 2 diabetes (the PREMOTE study). Nature communications, 2020; 11(1): e5015.
29. ZHAO H, et al. Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: a network meta-analysis. Reproductive health, 2021; 18(1): 171.